·论著·

体表面积对血液系统恶性肿瘤患儿大剂量甲氨蝶呤排泄延迟影响的群体药代动力学研究

周城羽[1,2],万瑜[2],薛瑶[3],李玥[4],戎留成[3],陈峰[4],方拥军[3],葛许华[1,5]
(南京医科大学 1.附属儿童医院儿童重症医学科,南京 210019; 2.第三附属医院(常州市第二人民医院)儿科,江苏 常州 213000; 3.附属儿童医院血液科,南京 210019; 4.附属儿童医院药学部,南京 210019; 5.附属儿童医院江苏省儿童重大疾病研究重点实验室,南京 210019)

摘要 目的 建立大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)在血液肿瘤患儿中的群体药代动力学(PPK)模型,分析甲氨蝶呤(MTX)清除和分布的主要影响因素,探讨儿童HDMTX疗法的个体化用药方案。**方法** 收集南京医科大学附属儿童医院2021年1月1日至2023年12月31日间收治并采用HDMTX治疗血液系统恶性肿瘤患儿的一般资料、诊断治疗信息及实验室指标,使用非线性混合效应模型法建立PPK模型,采用一级消除的二房室模型描述MTX的药代动力学特征,使用逐步法进行协变量筛选,通过拟合优度图、自举法、校正预测的可视化预测检验对最终模型进行内部验证。基于最终模型进行剂量模拟及临床场景设计,使用蒙特卡洛模拟法考察不同给药方案下不发生MTX排泄延迟的达标率(PTA),并以此筛选出合适的个体化用药方案。**结果** 最终模型显示,MTX中央室和周围室的表观清除率群体典型值分别为6.17 L·h^{-1}和0.13 L·h^{-1},体表面积(BSA)是MTX清除率的主要影响因素。验证结果表明最终模型具有良好的预测性能及稳定性。基于该模型,为接受HDMTX治疗的儿童制定了针对不同体表面积特征的剂量方案。**结论** 本研究建立了儿童MTX的PPK模型,并基于该模型制定了体表面积–总药量个体化用药方案,改善经HDMTX治疗患儿的治疗结局。

关键词 甲氨蝶呤; 群体药代动力学; 儿童; 血液系统恶性肿瘤; 排泄延迟; 建模及模拟; 个体化用药
中图分类号 R72 **文献标志码** A **文章编号** 0258–4646(2026)02–0115–07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260108.1407.022
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.02.004

Population pharmacokinetics on the impact of body surface area on delayed methotrexate elimination in children with hematologic malignancies receiving high-dose therapy

ZHOU Chengyu[1,2], WAN Yu[2], XUE Yao[3], LI Yue[4], RONG Liucheng[3], CHEN Feng[4], FANG Yongjun[3], GE Xuhua[1,5]
(1. Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, China; 2. Department of Pediatrics, The Second People's Hospital of Changzhou, The Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China; 3. Department of Hematology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, China; 4. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, China; 5. Jiangsu Key Laboratory of Children's Major Disease Research, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, China)

Abstract Objective To establish a population pharmacokinetic (PPK) model for high-dose methotrexate (HDMTX) in pediatric patients with hematologic malignancies, identify covariates affecting MTX clearance and distribution, and explore individualized dosing strategies for HDMTX therapy in children. **Methods** Demographic data, diagnostic and treatment information, and laboratory parameters were retrospectively collected from pediatric HDMTX chemotherapy courses at the Children's Hospital of Nanjing Medical University between January 1, 2021, and December 31, 2023. A PPK model was developed using nonlinear mixed-effects modeling (NONMEM). The pharmacokinetic characteristics of MTX were described by a two-compartment model with first-order elimination. Stepwise covariate modeling was performed, and the final model was internally validated using goodness-of-fit diagnostics, bootstrap analysis, and prediction-corrected visual predictive checks. Based on the final model, dosing simulations under multiple clinical scenarios were performed. Monte Carlo simulation was applied to evaluate the probability of achieving target exposure and preventing delayed MTX elimination across various dosing regimens and clinical scenarios, aiming to identify optimal individualized dosing strategies. **Results** The final model estimated typical population values for the apparent clearance of MTX in the central and peripheral compartments as 6.17 L·h^{-1} and 0.13 L·h^{-1}, respectively. Body surface area (BSA) was identified as the principal determinant of MTX clearance. Validation results indicated that

基金项目: 国家自然科学基金(82170733);常州市卫健委科技项目(QN202316)
作者简介: 周城羽(1993–),女,主治医师,本科.
通信作者: 葛许华,E-mail:gexuhua@njmu.edu.cn
收稿日期: 2025–09–03
网络出版时间: 2026–01–08 17:03:40

the final model exhibited strong predictive performance and stability. Based on this model, BSA-stratified dosing regimens were refined for pediatric patients receiving HDMTX therapy. **Conclusion** This study established a PPK model for MTX in children using a large sample and developed BSA-based individualized dosing strategies to optimize treatment outcomes for pediatric patients receiving HDMTX therapy.

Keywords methotrexate; population pharmacokinetics; pediatrics; hematologic malignancies; delayed elimination; modeling and simulation; precision medicine

甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）剂量≥500 mg/m^{2}或>20 mg/kg时被定义为大剂量甲氨蝶呤（high-dose methotrexate，HDMTX），常用于急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）、非霍奇金淋巴瘤（mon-hodgkin lymphoma，NHL）、骨肉瘤等疾病的一线化疗[1]。然而在其凭借超限药物浓度透过生理屏障杀伤隐蔽肿瘤细胞的同时，也因其致死剂量使患者陷入化疗相关药物不良事件的风险中，如肝肾损伤、骨髓抑制、黏膜炎等[2]。

研究[3]表明，MTX排泄延迟可增加药物不良事件发生的风险。药物剂量、体表面积（body surface area，BSA）和年龄可能是MTX排泄延迟的影响因素，肌酐清除率、药物相互作用、基因多态性也可能会影响MTX的体内清除过程[4-12]。儿童具有高生长速率和不同的生理特征，不同个体间的药代动力学差异相对更大，因此本研究通过构建群体药代动力学（population pharmacokinetics，PPK）模型，探讨儿童MTX清除率的影响因素，并制定儿童HDMTX治疗的个体化用药方案，为及早识别MTX排泄延迟高风险患者、实施精准治疗提供依据。

1　材料与方法

1.1　研究对象

选取南京医科大学附属儿童医院2021年1月1日至2023年12月31日间接受HDMTX治疗的0~16岁血液系统恶性肿瘤患儿406例作为研究对象，共1 485个化疗疗程。本研究获得南京医科大学附属儿童医院伦理委员会审批（202411021-1）。

纳入标准：（1）疗程开始前均完成基线评估，排除化疗禁忌；（2）同时接受MTX、地塞米松（dexamethasone，Dex）、阿糖胞苷（cytarabine，Ara-C）三联鞘注；（3）所有疗程至少同时具备24、48和72 h的MTX浓度数据；（4）参照《诸福棠实用儿科学》[13]诊断为ALL或NHL，所采用的MTX剂量约为3~5 g/m^2。排除标准：出现严重药物过敏反应，无法正常完成化疗者；数据有缺失者。

本研究中MTX排泄延迟标准定义为：给药后48 h血药浓度（48 hours post-administration，$C_{48\,h}$）> 1 μmol/L或给药后72 h血药浓度（72 hours post-administration，$C_{72\,h}$）≥0.2 μmol/L。研究对象均按《大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识》[2]中的方案进行标准化治疗及救援，本研究中定义的出院标准为MTX浓度<0.2 μmol/L。

1.2　资料收集

通过医院电子病历系统查询并收集临床数据资料。一般资料包括年龄、身高、体重、BSA、性别；诊断治疗信息包括化疗疗程期次、MTX单位体表面积剂量（dose per unit of body surface area，dose/BSA）、MTX总药量、所患疾病；实验室指标包括各疗程于MTX输注开始前（即0时刻）及开始后24、48和72 h测定的MTX浓度，以及部分存在延迟或延迟风险的患者按需追加测定的额外时间点的MTX浓度，血常规、肝肾功能及生物化学指标。MTX血药浓度均通过酶放大免疫测定法（enzyme-mutiplied immunoassay technique，EMIT）测定，采用Viva-E全自动生化分析仪检测，检测试剂及仪器均购自美国西门子医学诊断股份有限公司，MTX检测下限为0.1 μmol/L。低于检测下限的浓度替换为0.05 μmol/L。

1.3　PPK模型建立

采用非线性混合效应模型[14]描述MTX药动学特征，并进行模型评价及验证。通过Phoenix软件（8.1版本）的NLME程序实现上述过程。

1.3.1　基础模型：参考文献[4，14]及群体MTX浓度-时间趋势特征（图1），一级消除的二房室模型对MTX的药动学过程拟合效果较好。含个体间变异-残差变异交互作用的随机近似期望最大化算法用于计算药动学参数及其变异。模型估算的药代动力学参数包括2个代谢中心（中央室、周围室）的表观清除

率（Cl、Cl2）和表观分布容积（V、V2）。参数的个体间变异通过指数型模型描述[14]，个体内变异（又称残差变异）分别试用比例型模型、对数加和型模型、加和型模型进行估算，以最大似然性对数的-2倍（-2 log likelihood，-2LL）作为目标函数值（objective function value，OFV），基于OFV和估算精度进行模型筛选。

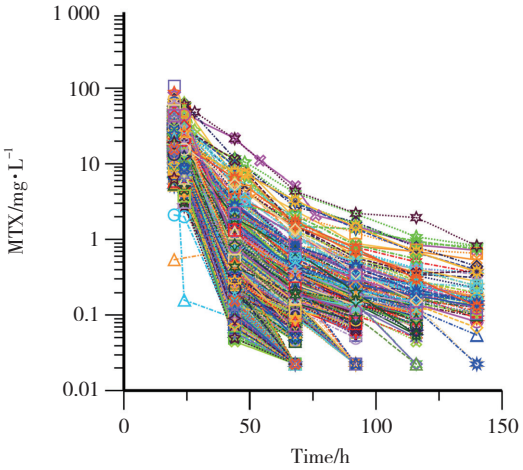


图1　MTX浓度-时间趋势图

Fig.1　Plasma concentration-time profiles of MTX

1.3.2　协变量模型：连续变量与参数之间的关系采用幂函数模型进行描述，分类变量对参数的影响通过指数型模型进行描述。首先进行协变量初筛，将参数的个体间变异与协变量作散点图或箱图（Eta-Covr图），其中有明显趋势分布的协变量将纳入进一步分析和筛选。同时对协变量进行相关性分析，Pearson相关系数> 0.5的协变量被认为有相关性，Pearson相关系数>0.8的协变量被认为强相关。具有明显相关性的协变量只选择与参数相关度最高的纳入。考虑到Eta-Covr图仅供参考，仍可将其他希望考察的相互独立的协变量纳入模型筛选。最后采用前向纳入/逆向剔除的逐步回归法来建立协变量模型。先逐一添加协变量，每次只在1个参数上尝试，当模型减少的$|\Delta OFV|>6.63$（即χ^2检验$P<0.01$），则保留该协变量，反之予以剔除，重复上述过程，直至得到全量回归模型；接着将协变量逐一从全量模型中剔除，若模型增加的$|\Delta OFV|>10.83$（即χ^2检验$P<0.001$），则保留该协变量，反之剔除，由此得到最终模型。同时还需考量模型的临床合理性及实践意义，必要时对模型进行调整及简化。

1.3.3　模型的评价与验证：

1.3.3.1　拟合优度评价　通过比较最终模型和基础模型的拟合优度图，评价纳入的协变量效应对模型拟合的改善情况以及最终模型的预测准确性。

1.3.3.2　自举法（Bootstrap）验证　在原始数据集中Bootstrap 1 000次，生成验证数据集，使用非线性混合效应模型对其进行拟合，并估算模型参数。将验证集模型参数的中位数值及95%*CI*与原始模型的参数估算结果进行比较，以评估模型的稳定性。

1.3.3.3　预测校正的可视化预测检验（prediction-corrected visual predictive check，pcVPC）　基于最终模型，应用蒙特卡洛进行1 000次模拟，根据校正原始观测数据及校正模拟预测数据绘制pcVPC图。通过比较校正原始观测值和校正模拟预测值的分布情况，评估模型的预测性能。

1.4　个体化用药探索

首先，基于药物总量及主要协变量设计给药方案。然后基于最终模型采用蒙特卡洛模拟法将各给药方案下给药后48 h的MTX浓度（48 hC_{pred}）模拟10 000次，并统计各给药方案下48 $hC_{pred}\leq 1$ μmol/L的达标概率（probability of target attainment，PTA）。最后设置PTA阈值为50%，选择PTA>50%的最大剂量作为推荐的总药量上限。

1.5　统计学分析

采用R4.4.2软件进行数据处理。计量资料不符合正态分布，以*M*（最小值~最大值）表示，计数资料以率（%）表示。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　数据特征

本研究共纳入1 485个HDMTX化疗疗程，包括6 650个血药浓度点。协变量及固定血药浓度监测点（给药后24、48和72 h）浓度的统计学描述见表1。

2.2　PPK最终模型

选用一级消除的二房室模型作为结构模型，指数型模型估算参数的个体间变异，选择OFV最小且估算精度佳的比例型模型估算残差变异。

Eta-Covr图显示，与参数个体间变异相关度较高的协变量为：身高、BSA、体重、年龄（相关度依次下降）；同时相关性分析显示，身高、BSA、体重、年龄两两之间呈强相关性，鉴于BSA作为PPK协变量

比身高更为通用，且BSA与参数个体间变异的相关性几乎与身高相同，因此初筛最终保留协变量BSA。联合其他希望考察的协变量，最终纳入逐步法筛选的协变量有：化疗周期期次、性别、BSA、Dose/BSA、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）。筛选结果：μV-BSA、DBIL，μV2-BSA，μCl-BSA、eGFR、DBIL、μCl2-BSA。

将筛选出的协变量效应纳入基础模型，并对模型结构进行合理调整，最终模型公式如下：

$V=25.59\times(BSA/0.8)^{0.97}$ L；

$V2=3.57\times(BSA/0.8)^{1.34}$ L；

$Cl=6.17\times(BSA/0.8)^{0.79}$ L/h；

$Cl2=0.13\times(BSA/0.8)^{1.00}$ L/h。

最终模型OFV为2 943.5，与基础模型（OFV为3 779.5）相比明显下降，最终模型中BSA的协变量效应可以解释10.79%的V个体间变异以及8.14%的Cl个体间变异。

2.3　模型评价及验证

2.3.1　拟合优度图：与基础模型相比，最终模型的DV-PRED图的拟合有明显改进；CWRES-PRED图中大多数预测值的CWRES对称分布在参考线附近，绝大多数CWRES在±2个标准差的范围内，表明最终模型具有良好的拟合性能，见图2。

2.3.2　Bootstrap验证：最终模型的参数估算值与验证集估算的参数中位数接近，偏差<5%，且均落在验证集参数估算的95%*CI*内，表明参数估算准确，模型稳定，见表2。

2.3.3　pcVPC验证：最终模型的pcVPC图中绝大部分观测值都落在预测值的95%*CI*内，表明最终模型的预测性能良好。见图3。

2.4　个体化用药探索

构建儿童HDMTX BSA-总药量上限推荐表（表3），按照此表推荐剂量用药，可使超过半数的患者不发生MTX排泄延迟。

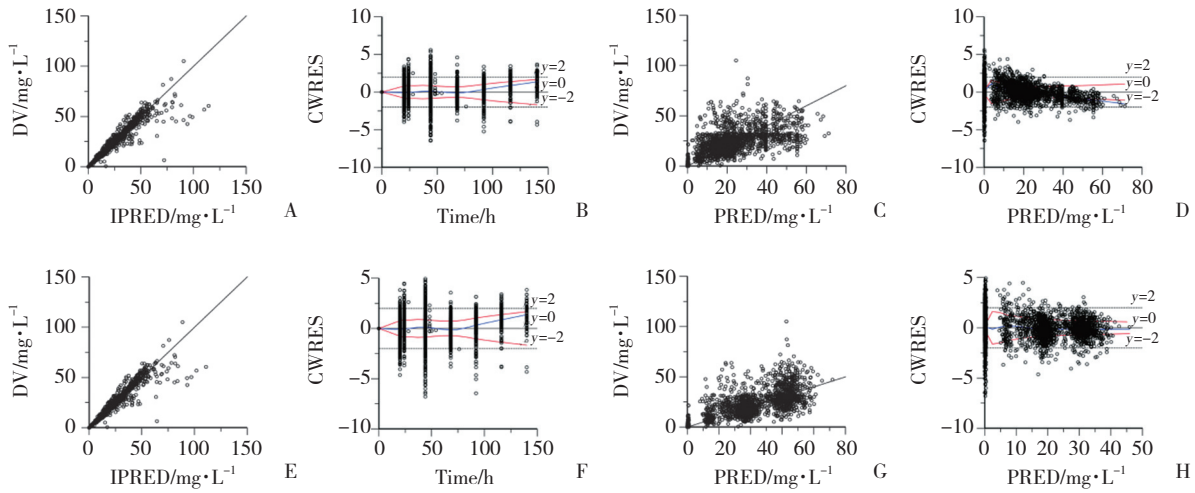
3　讨论

本研究通过构建PPK模型回顾性分析了儿童MTX清除和分布的主要影响因素。其中采用二房室模型描述了儿童群体MTX的药动学过程，模型估算得到Cl、V的群体典型值分别为6.17 $L\cdot h^{-1}$和25.59 L，该模型中BSA为主要协变量，且与MTX清除率呈正相关。这与大多数相关研究[5-6]结果一致。

表1　所有患者化疗疗程的特征

Tab.1　Characteristics of all chemotherapy cycles in patients

Characteristics	Description
Age (year)	5.4 (0.4–16.5)
Height (m)	1.2 (0.6–1.8)
Weight (kg)	20.0 (6.5–94.9)
BSA (m^2)[13]	0.80 (0.33–2.35)
Male/female (%)	57.5/42.5
Dose/BSA (mg/m^2)	3 834 (1 535–8 276)
Period1/period2/period3/period4 (%)	26.1/26.2/24.1/23.6
White blood cell count ($\times 10^9$/L)	3.72 (1.28–38.97)
Neutrophil ($\times 10^9$/L)	1.53 (0.16–28.24)
Hemoglobin (g/L)	103 (65–148)
Platelet ($\times 10^9$/L)	220 (27–1 077)
Urea (mmol/L)	3.41 (0.40–9.92)
Uric acid (μmol/L)	231 (46–559)
Serum creatinine (μmol/L)	24.6 (9.0–94.7)
Cystatin c (mg/L)	1.00 (0.16–1.83)
K (mmol/L)	4.21 (2.39–5.59)
Na (mmol/L)	140 (132–148)
Cl (mmol/L)	105.4 (97.0–112.4)
Ca (mmol/L)	2.52 (1.23–3.15)
Mg (mmol/L)	0.89 (0.61–1.14)
P (mmol/L)	1.71 (0.78–2.46)
Estimated glomerular filtration rate[15] ($mL\cdot min^{-1}\cdot 1.73m^{-2}$)	221.63 (90.13–553.26)
Alanine aminotransferase (U/L)	55 (3–362)
Aspartate aminotransferase (U/L)	28 (10–255)
Alkaline phosphatase (U/L)	173 (58–629)
γ-glutamyl transferase (U/L)	42 (7–610)
Lactate dehydrogenase (U/L)	257 (113–1 207)
Creatine kinase (U/L)	32 (6–508)
Creatine kinase-myocardial band (U/L)	17 (5–906)
α-hydroxybutyrate dehydrogenase (U/L)	178 (73–828)
Total protein (g/L)	62.2 (39.9–82.1)
Albumin/globulin	2.00 (0.79–4.19)
Glucose (mmol/L)	4.56 (1.60–21.47)
Total bilirubin (μmol/L)	7.20 (1.70–26.87)
Direct bilirubin (μmol/L)	2.88 (0.14–15.13)
Prealbumin (g/L)	0.19 (0.03–0.45)
Plasma concentrations of MTX (mg/L)	
$C_{24\,h}$	23.721 (0.541–105.030)
$C_{48\,h}$	0.190 (0.045–21.759)
$C_{72\,h}$	0.054 (0.023–5.072)



A, DV-IPRED of base model; B, CWRES-TIME of base model; C, DV-PRED of base model; D, CWRES-PRED of base model; E, DV-IPRED of final model; F, CWRES-TIME of final model; G, DV-PRED of final model; H, CWRES-PRED of final model. DV-IPRED, department variable versus individual predication; CWRES-TIME, conditional weighted residuals versus time; DV-PRED, dependent variable versus population predication; CWRES-PRED, conditional weighted residuals versus population prediction.

图2　基础模型与最终模型的拟合优度图

Fig.2　Comparison of goodness-of-fit diagnostics between the base model and the final model

表2　Bootstrap验证

Tab.2　Bootstrap validation results

Parameter	Final model		Bootstrap (1 000 simulations)		
	Estimate	RSE (%)	Median	95%*CI*	Bias (%)
θ_{V}/L	25.59	1.22	25.62	24.42–26.66	0.12
θ_{V2}/L	3.57	2.19	3.58	3.38–3.81	0.28
θ_{Cl}/L·h^{-1}	6.17	0.80	6.17	6.04–6.31	0
θ_{Cl2}/L·h^{-1}	0.13	2.35	0.13	0.12–0.14	0
$\theta_{V,BSA}$	0.97	3.72	0.97	0.88–1.06	0
$\theta_{V2,BSA}$	1.34	4.77	1.32	1.19–1.43	−1.49
$\theta_{Cl,BSA}$	0.79	2.81	0.80	0.75–0.86	1.27
$\theta_{Cl2,BSA}$	1.00	6.62	0.98	0.82–1.14	−2.00
ω_{V}/%	22.69	4.66	22.74	22.57–22.87	0.22
ω_{V2}/%	39.24	4.07	38.76	38.60–39.40	−1.22
ω_{Cl}/%	14.65	4.02	14.57	14.49–14.62	−0.55
ω_{Cl2}/%	30.76	4.40	30.50	30.42–30.84	−0.85
$\omega_{V,Cl}$/%	13.02	5.26	12.95	12.87–13.03	−0.54
$\omega_{V2,Cl2}$/%	31.62	4.44	31.29	31.19–31.72	−1.04
σ/%	12.43	0.60	12.43	11.08–13.85	0

θ_{V}/θ_{V2}/θ_{Cl}/θ_{Cl2}, typical population values for pharmacokinetic parameters; $\theta_{V,BSA}$/$\theta_{V2,BSA}$/$\theta_{Cl,BSA}$/$\theta_{Cl2,BSA}$, coefficients representing the effect of BSA on V/V2/Cl/Cl2; ω_{V}/ω_{V2}/ω_{Cl}/ω_{Cl2}, variances of inter-individual variability for each pharmacokinetic parameter; $\omega_{V,Cl}$/$\omega_{V2,Cl2}$, covariances of inter-individual variability between V and Cl, as well as V2 and Cl2; σ, residual variability; Bias (%) = (median−estimate)/estimate × 100.

在个体化用药方面，本研究对总药量提出了限制建议。发现BSA越大的患儿发生MTX排泄延迟的风险越高，这似乎与前面PPK分析中BSA与MTX清除率呈正相关的结论相悖，其原因可能是随着BSA增长，MTX清除率的上升对MTX浓度的降低效应逐渐小于总药量的上升对MTX浓度的提升效

应。因此，若对单位剂量进行统一限制，则会带来不必要的治疗效果的折损；而对不同生理特征的儿童进行总药量的限制，则可最大限度地降低药物疗效的折损。另外个体化用药部分本研究仅将$C_{48\,h}$≤1 μmol/L作为达标标准而未对$C_{72\,h}$作出要求，其主要原因为对于小部分$C_{48\,h}$≤1 μmol/L但$C_{72\,h}$≥0.2 μmol/L的患者，无论是药物浓度水平还是药物暴露水平高出临界值的程度都极其有限，延迟程度非常轻微。

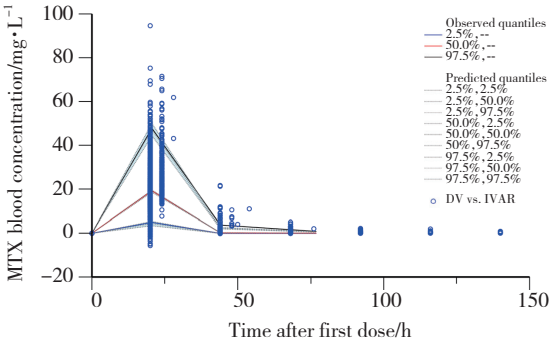


图3　最终模型的pcVPC图

Fig.3　pcVPC for the final model

表3　基于BSA的HDMTX在儿科患者中最大总剂量的推荐

Tab.3　Recommended BSA-based maximum total doses of HDMTX in pediatric patients

BSA (m^2)	Recommended maximum total dose (g)
0.3–<0.4	3.9
0.4–<0.5	4.2
0.5–<0.6	4.5
0.6–<0.7	4.7
0.7–<0.8	4.9
0.8–<0.9	5.1
0.9–<1.0	5.3
1.0–<1.1	5.5
1.1–<1.2	5.6
1.2–<1.3	5.8
1.3–<1.4	6.0
1.4–<1.5	6.2

相关研究[14-16]发现，eGFR与MTX清除率相关，而本研究未能证实eGFR与MTX清除率的个体间变异存在显著相关性，这和样本中缺乏肾脏滤过功能不全的病例有关，考虑到肾功能不全会增加排泄延迟的风险以及延迟本身反过来会加重肾损伤，为避免恶性循环危及患者生命，实际临床过程中通常避免对肾功能不全的患者采用HDMTX方案化疗。本研究也未将药物相互作用纳入分析，是因为每种想要考察的可能影响MTX排泄的药物使用率均<10%，这可能与临床上衡量效益风险比后避免使用可能诱发MTX排泄延迟的药物有关。另外，所纳入病例治疗并未检测相关基因，故基因多态性未纳入分析。

本研究是目前HDMTX相关研究中样本量最大的儿童单中心研究，并为接受HDMTX治疗的患儿制定了个体化用药方案。但也存在一些局限性：本研究为单中心研究，未来将开展多中心合作，并增加样本类型、扩大协变量范围，进一步提高模型的预测性能。

综上所述，本研究通过构建PPK模型，提出BSA是儿童MTX清除率的主要影响因素，并为不同BSA儿童患者提供了HDMTX疗法的推荐剂量方案，使大多数患者避免发生排泄延迟，从而降低毒性风险，提高化疗的依从性，促进原发血液肿瘤疾病的恢复进程。

参考文献：

[1] PRODDUTURI P，BIERMAN PJ. Current and emerging pharmacotherapies for primary CNS lymphoma [J]. Clin Med Insights Oncol，2012，6：219-231. DOI：10.4137/CMO.S7752.

[2] 中国临床肿瘤学会（CSCO），中国临床肿瘤学会抗白血病联盟，中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识 [J]. 中国肿瘤临床，2019，46（15）：761-767. DOI：10.3969/j.issn.1000-8179.2019.15.748.

[3] YU LT，SHEN JY，LI HN，et al. Factors influencing delayed high-dose methotrexate excretion and its correlation with adverse reactions after treatment in children with malignant hematological tumors [J]. Transl Pediatr，2024，13（2）：300-309. DOI：10.21037/tp-23-615.

[4] ZHANG YM，SUN LY，CHEN XW，et al. A systematic review of population pharmacokinetic models of methotrexate [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet，2022，47（2）：143-164. DOI：10.1007/s13318-021-00737-6.

[5] HUI KH，CHU HM，FONG PS，et al. Population pharmacokinetic study and individual dose adjustments of high-dose methotrexate in Chinese pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia or osteosarcoma [J]. J Clin Pharmacol，2019，59（4）：566-577. DOI：10.1002/jcph.1349.

[6] YANG L，WU H，DE WINTER BCM，et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of high-dose methotrexate in Chinese adult patients with non-Hodgkin lymphoma：a population analysis [J]. Cancer Chemother Pharmacol，2020，85（5）：881-897. DOI：10.1007/s00280-020-04058-4.

[7] MAO JJ，LI Q，LI P，et al. Evaluation and application of population pharmacokinetic models for identifying delayed methotrexate elimination in patients with primary central nervous system lymphoma [J]. Front Pharmacol，2022，13：817673. DOI：10.3389/fphar.2022.817673.

[8] KAWASE A，YAMAMOTO T，EGASHIRA S，et al. Stereoselective

inhibition of methotrexate excretion by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs via multidrug resistance proteins 2 and 4 [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 356 (2): 366-374. DOI: 10.1124/jpet.115.229104.

[9] UMEREZ M, GUTIERREZ-CAMINO Á, MUÑOZ-MALDONADO C, et al. MTHFR polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on methotrexate therapy [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2017, 10: 69-78. DOI: 10.2147/PGPM.S107047.

[10] FERRACINI AC, LOPES-AGUIAR L, LOURENÇO GJ, et al. GSTP1 and ABCB1 polymorphisms predicting toxicities and clinical management on carboplatin and paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer [J]. Clin Transl Sci, 2021, 14 (2): 720-728. DOI: 10.1111/cts.12937.

[11] FAGANEL KOTNIK B, GRABNAR I, BOHANEC GRABAR P, et al. Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67 (10): 993-1006. DOI: 10.1007/s00228-011-1046-z.

[12] 顾敏, 李爽, 郝良纯, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的血药浓度及影响因素分析 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42 (6): 566-569. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2013.06.024.

[13] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[14] CAMPAGNE O, HUANG J, LIN T, et al. Population pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate and delayed excretion in infants and young children with brain tumors [J]. Eur J Pharm Sci, 2024, 193: 106669. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106669.

[15] SCHWARTZ GJ, HAYCOCK GB, EDELMANN CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine [J]. Pediatrics, 1976, 58 (2): 259-263. DOI: 10.1542/peds.58.2.259

[16] YANG YY, WANG CY, CHEN YT, et al. External evaluation and systematic review of population pharmacokinetic models for high-dose methotrexate in cancer patients [J]. Eur J Pharm Sci, 2023, 186: 106416. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106416.

（编辑　于　溪）

（上接第114页）

[21] 黄蓓.《证候类中药新药临床研究技术指导原则》发布 [J]. 中医药管理杂志, 2018, 26 (21): 107. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2018.21.056.

[22] AKPEK EK, SHEPPARD JD, KRÖSSER S. Corneal staining responder analysis: a clinically meaningful dry eye outcome [J]. Ophthalmology, 2025, 132 (12): 1335-1341. DOI: 10.1016/j.ophtha.2025.07.015.

[23] SCHULTHEIS WG, HAMPTON T, GENSHEIMER W. Comparison of cochet-bonnet, dental floss, and cotton wisp with applications to corneal sensation testing [J]. Cornea, 2025, 44 (7): 911-915. DOI: 10.1097/ico.0000000000003763.

[24] HOSAKA E, KAWAMORITA T, OGASAWARA Y, et al. Interferometry in the evaluation of precorneal tear film thickness in dry eye [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151 (1): 18-23. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.07.019.

[25] VEREERTBRUGGHEN A, GALLETTI JG. Corneal nerves and their role in dry eye pathophysiology [J]. Exp Eye Res, 2022, 222: 109191. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109191.

[26] TOTH M, JOKIĆ-BEGIĆ N, KRAŠIĆ S. The relationship between anxiety sensitivity, emotional states, and dry eye disease symptom severity: a cross-sectional study [J]. Vision, 2025, 9 (2): 36. DOI: 10.3390/vision9020036.

[27] VIGO L, SENNI C, PELLEGRINI M, et al. Effects of a new formulation of multiple-action tear substitute on objective ocular surface parameters and ocular discomfort symptoms in patients with dry eye disease [J]. Ophthalmol Ther, 2022, 11 (4): 1441-1447. DOI: 10.1007/s40123-022-00518-7.

[28] ALI MY, PARK S, CHANG M. Phytochemistry, ethnopharmacological uses, biological activities, and therapeutic applications of *Cassia obtusifolia L.*: a comprehensive review [J]. Molecules, 2021, 26 (20): 6252. DOI: 10.3390/molecules26206252.

[29] FATMAWATI S, YULIANA, PURNOMO AS, et al. Chemical constituents, usage and pharmacological activity of Cassia alata [J]. Heliyon, 2020, 6 (7): e04396. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04396.

[30] WU JY, CHEN YJ, BAI L, et al. Chrysoeriol ameliorates TPA-induced acute skin inflammation in mice and inhibits NF-κB and STAT3 pathways [J]. Phytomedicine, 2020, 68: 153173. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153173.

[31] LIU MH, DU Y, GAO DJ. Licochalcone A: a review of its pharmacology activities and molecular mechanisms [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1453426. DOI: 10.3389/fphar.2024.1453426.

[32] LIU X, HUANG R, WAN JY. Puerarin: a potential natural neuroprotective agent for neurological disorders [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114581. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114581.

（编辑　武玉欣）